

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

N°

THÈSE

60

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René HUYGHUES DESPOINTES

Licencié ès-Sciences

Né le 17 Septembre 1925 à La Trinité (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le

**LES INTERRELATIONS
HYPOTHALAMO-POST-HYPOPHYSAIRES,
SES ÉPREUVES D'INVESTIGATION**

(Avec mention du Test à la nicotine)

Président : Mr. J. DECOURT, Professeur.

Ets. GERMAIN
92, Rue de Rennes
PARIS-VI^e
1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René HUYGHUES DESPOINTES

Licencié ès-Sciences

Né le 17 Septembre 1925 à La Trinité (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le



LES INTERRELATIONS
HYPOTHALAMO-POST-HYPOPHYSAIRES,
SES ÉPREUVES D'INVESTIGATION
(Avec mention du Test à la nicotine)

Président : Mr. J. DECOURT, Professeur.

Ets. GERMAIN
92, Rue de Rennes
PARIS-VI^e
1958

FACULTE DE MEDICINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDICINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M. LUCIEN DESPONTES

(Né le 15 Mars 1885 à Paris)

Présentée et soutenue publiquement le 15 Mars 1906

Digitized by the Internet Archive
in 2026

LES INTERACTIONS

ENTRE LE SYSTÈME NERVEUX ET LE SYSTÈME CIRCULATOIRE

DANS LES ÉTATS D'ÉNERGIE ÉLEVÉE

(avec mention de la thèse de M. Lucien Despontes)

Présenté par M. LUCIEN DESPONTES, Docteur en Médecine

ÉVALUÉ PAR

M. le Docteur en Médecine

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.),
 Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C)
 Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E)
 Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier
 (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.),
 Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper
 (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mon-
 dor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.),
 Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E).

DOYEN

Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR

Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

M.M.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DE LARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Edu- cation physique & aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et so- ciale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
(Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques (Cochin	QUENU (J.)
chirurgicales (Hôtel Dieu	MENEGAUX (G.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale répa- ratrice & orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie car- dio-vasculaire	de GAUDARE-D'AL- LAINES (F.)
Clinique de chirurgie infan- tile & orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cuta- nées & syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)

Clinique des maladies infectieuses	MOLIARET (P.)
Clinique des maladies mentales & de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales { Bichat	JUSTIN-BESANCON (L.)
{ Broussais	DE GENNES (L.)
{ Cochin	MOREAU (R.)
{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré & des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Cliniques (Baudelocque	LACOMME (M.)
obstétricale (Port-Royal	VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie.	LIANTUEJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique du pneumo-phtisologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale & sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique Urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène & clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie & histoire na- turelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENETRE (J.)
Pathologie humorale & immuno- logie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chai- re à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES & AGREGES

Anatomie	DELMAS (A.) pr.s.ch.
	CABROL (C.)
	DEBEYRE (J.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{l^{ep}})
	pr.s.ch.
	BUSSER (F.)

Anatomie pathologique.....	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.) pr.s.ch. CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	ETTORI J. pr.s.ch. DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H) GOUJARD (R.)
Histologie	N. N.
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr.s.ch. DEPARIS (M.) pr.s.ch.
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr.s.ch. GAULTIER {M.} HADENGUE {A.}
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DESVIGNES (P.)
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie.....	AUBRY (M.) MADURO (R.)

Parasitologie	BRUMPT (L.C.) CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FIABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) MAURICE (P.)
Pathologie médicale	BOUDIN (G.) BOUVIER (J.B.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DEROT (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROCHÉ (C.P.) MACREZ (C.) MILLIEZ (P.) PEQUIGNOT (H.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N.
Pédiatrie	JOSEPH (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.)

Pharmacologie	CHEYMOL (J.) pr.s.ch. LEVY (Mlle J.) pr.s.ch.
Physiologie	BARJETON (D.) pr.s.ch. PARROT (J.) pr.s.ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	DJOURNO (A.) pr.s.ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiâtrie	PICHOT (P.)
Psychiâtrie infantile	MICHAUX (L.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
Urologie	KUSS (R.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.

Clinique chirurgicale	AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LEGER (L.) PADOVANI (P.) ROUX (M.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert) HAGUENAU (J.) pr.s.ch. KOURILSKY (R.) MARCHEL (G.)
Clinique neurologique	DE SEZE (S.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
Clinique psychiâtrique	BARUK (H.)

Secrétaire général de la
Faculté. M. MOREL (J.)

Secrétaire Melle CHAINTREUIL

Conservateur, chargé de la
direction. M.le D^r HAHN (A.)

Conservateur. Melle GOICHON (A.)

Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.)
LAURENT (H.)
LE NOIR (G.)
QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre
1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.

A mes Parents

et Amis

A Monsieur le Professeur J. DECOURT
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider cette thèse.

Au Docteur Edouard HUC, Ancien Professeur à l'Ecole de
Médecine de TOURS.

Au Docteur Georges HUC, Ancien Chirurgien de l'Hôpital
Saint-Joseph.
Membre de l'Académie de Chirurgie.

Au Docteur René LANGE, Ancien Chef de Clinique à la Faculté
de Paris.
Médecin des Hôpitaux du Maroc.

Au Docteur Jean-Louis CAMUS, Ancien Chef de Clinique à la
Faculté de Paris.
Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph.

A Monsieur le Professeur G.W. THORN
Hersey-Professor à l'Université de HARVARD
(Boston)
Médecin-Chef à l'Hôpital PETER BENT BRIGHAM.

A Monsieur le Docteur J. F. DINGMAN
Assistant-Professeur à l'Université de New-
Orléans (Lousiane)

sous les ordres de qui j'ai travaillé
et dont je reprends ici la conclusion
de certaines de ses expériences.

Qu'ils reçoivent l'expression de mes sentiments
respectueux et reconnaissants.

Au Docteur A.E. RENOLD

Au Docteur DON NELSON

Au Docteur J. BETHUNE

Au Docteur A. LANTHIER

Au Docteur J. SAINT MARC

Au Docteur C. J. P. GIROUD

A tous mes Camarades de l'Université de HARVARD
et du PETER BENT BRIGHAM HOSPITAL (BOSTON -
MASS. U.S.A.)

P L A N

I - INTRODUCTION -

II - CHAPITRE Ier -

- FAITS établissant les Relations Hypothalamo-Post-Hypophysaires

- 1°- Les Conceptions classiques.
- 2°- Les Conceptions modernes.

III - CHAPITRE IIème -

- TESTS établissant les Relations Hypothalamo-Post-Hypophysaires

1°- Les tests classiques :

- a- Définition et Enumération.
- b- La valeur de ces tests et Restriction sur leur valeur.

2°- Les tests modernes :

- a- Introduction, Enumération, Précaution à prendre pour leur emploi.
- b- Le test au sérum salé hypertonique ou test des Osmo Récepteurs.
- c- Le test de la Clearance Osmolaire et le test de "l'eau libre".
- d- Le test à la Nicotine ou test de la valeur fonctionnelle du tissu supra-optico-post-hypophysaire.

IV - CHAPITRE IIIème -

- RENSEIGNEMENTS apportés par les tests modernes sur les Relations Hypothalamo-Post-Hypophysaires :

Renseignements d'ordre Expérimental et Clinique :

- 1°- Préparation du sujet ou de l'animal.

- 2°- Etude de certains facteurs d'Inhibition de l'A.D.H.
- 3°- Etude de certains facteurs de Sécrétion de l'A.D.H.
- 4°- Diabète Insipide et Hypophysectomie.
- 5°- Interrelations surrénales et système Neuro-Hypophyso-Hypothalamique.
Les Conceptions Modernes.

V - CONCLUSION -

VI - BIBLIOGRAPHIE -

INTRODUCTION

Les quelques dernières années qui viennent de s'écouler ont vu se préciser de plus en plus les Rapports de l'Hypophyse avec les formations nerveuses sus-jacentes.

En fait, toute l'attention des cliniciens et des biologistes s'était portée principalement sur l'étude de la stimulation des sécrétions anté-hypophysaires. Recherches qui ont abouti à de nombreux et intéressants travaux dont, en particulier, ceux de Roger GUILLEMIN, qui a démontré qu'in vitro un tissu ante-hypophysaire ne peut sécréter de l'A.C.T.H. qu'en présence de tissu hypothalamique. Expérience, qui par la suite l'a amené à extraire de l'Hypothalamus une substance capable de stimuler la sécrétion d'A.C.T.H. in vitro (1 et 1 bis).

Mais jusqu'à il y a une dizaine d'années, peu de travaux avaient réussi à préciser quelque chose en ce qui concerne les Interrelations Hypothalamo-Post-Hypophysaires. Ce n'est que, lorsque BARGMAN et SHARRER, employant la coloration de Gomori, observèrent une substance "Gomori-positive" migrant le long des neurones du faisceau hypothalamo-post-hypophysaire, laquelle venait se stocker dans la post-hypophyse. Cette substance variait en abondance avec les états physiologiques de l'animal expérimenté. Elle fut, par la suite, reconnue être l'hormone antidiurétique.

Cette découverte permit de clarifier des données expérimentales anciennes qui jusqu'alors restaient incomprises. Elle permit surtout de provoquer une série de recherches qui devaient aboutir à mieux préciser la physiopathologie du Diabète Insipide.

Parallèlement, certaines connaissances sur la réabsorption de l'eau par les tubules rénaux prenaient jour. Ces deux catégories d'expérimentation ont abouti à la conception de nouveaux tests permettant de mieux

étudier le diabète insipide, tant du point de vue clinique qu'expérimental.

Parmi ces tests, le calcul des clearances osmolaires et de "l'eau dite liée" d'une part, et le test à la nicotine d'autre part, tendent tous les jours à être employés de plus en plus.

Ce sont ces tests, que nous venons d'énumérer, dont nous nous proposons d'exposer les valeurs séméiologiques et diagnostiques.

Ainsi dans une Première partie, nous essayerons de dégager les faits modernes concernant les Relations Hypothalamo-post-Hypophysaires. Puis pour mettre en valeur ces tests modernes de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, nous les mettrons en parallèle avec les tests classiques, dans une seconde partie. Enfin la dernière partie de ce travail sera consacrée aux renseignements expérimentaux et cliniques apportés par le test des clearances osmolaires et de l'eau libre ainsi que par le test à la Nicotine.

CHAPITRE PREMIER

FAITS ETABLISSANT

LES RELATIONS HYPOTHALAMO-POST-HYPOPHYSAIRES

I- LES CONCEPTIONS CLASSIQUES -

SCHAEFFER (2) et son Ecole en 1895, en trouvant dans une série d'expériences, que les extraits totaux d'hypophyse augmentaient la pression artérielle ouvraient en même temps une ère de recherches dans laquelle allaient se succéder de nombreux travaux, souvent contradictoires, sur la post-hypophyse.

En effet HOWELL (3) en 1898 et SCHAEFFER (4) en 1899 confirment ce fait et précisent que cette augmentation de la pression artérielle était due à la post-hypophyse. Mais SCHAEFFER et MAGNUS en 1901 (5) notent que l'injection d'extrait de la portion infundibulaire de l'hypophyse provoquait une diurèse aqueuse souvent considérable. De plus, avec HERRING en 1906 (6), il décrit une expérience dans laquelle il montre que cette diurèse était indépendante des modifications vasculaires rénales et note, événement capital, que cette diurèse était précédée d'une antidiurèse. D'où leur conclusion, à cette époque, que la post-hypophyse contenait deux sortes de principes : l'un diurétique, l'autre antidiurétique.

Il procède en 1909 (7) à une très jolie expérience au cours de laquelle il réussit à détruire partiellement l'hypophyse de chiens au thermocautère et à noter que dans une période de 4 à 11 jours il s'installait une polyurie. Il démontre ainsi non seulement un rapport entre l'hypophyse et le rein, mais aussi révèle le temps de latence nécessaire à l'installation d'un diabète insipide permanent. Cependant ses conclusions sont toujours entachées d'une

erreur, car il croît que cette polyurie est la résultante de la disparition d'un principe diurétique post-hypophysaire.

De même on voit FRANK en 1912 (8), qui tout en ayant eu le mérite d'avoir rapproché le diabète insipide de certaines lésions hypophysaires par traumatismes, faire le même genre d'erreur. Il pensait, cependant, que la polyurie était en fait due à une hyperactivité post-hypophysaire.

Mais en 1913, deux chercheurs, VON DEN VELDEN (9) et FARINI (10) commencent à postuler que cette polyurie était le résultat d'une destruction de certaines cellules sécrétant un principe antidiurétique et que le principe dit "diurétique" n'existait pas.

L'Ecole de VERNEY en 1922 (11) démontre qu'un rein isolé, perfusé, répond par une diurèse aqueuse abondante, et que si l'on ajoutait des extraits post-hypophysaires au liquide de perfusion on provoquait alors très nettement une baisse du flot urinaire accompagnée d'une augmentation de la concentration en ion chlore. Il mettait ainsi en valeur l'effet antidiurétique des extraits post-hypophysaires et la non-interaction des nerfs rénaux ainsi que de la pression artérielle.

En 1925, STARLING avec VERNEY (12), montre que l'ingestion d'un certain volume d'eau, par des sujets, provoquait une polyurie. Il y a donc bien une action locale sur le rein.

En 1926, VERNEY (13), en répétant cette expérience de rein perfusé mais en le mettant en communication avec la tête d'un autre chien, il démontre bien qu'il y a une substance inhibitrice de l'excrétion de l'eau au niveau de la post-hypophyse. Ce qui fut manifestement bien confirmé par FISCHER, INGRAM et RANSON en 1938 (14), lesquels, en plus, affirmaient nettement la non-existence du principe diurétique postulé par SCHAEFFER.

De plus SAMAN, en 1935 (16) montre que l'innervation rénale n'entre pas en jeu, car deux reins, provenant de deux chiens différents, mais dont l'un seulement des deux reins est "dénervé", ne donnent pas de différence dans leur réponse diurétique à une ingestion d'eau préalable.

En 1939, Mary PICKFORD (15) eut le grand mérite de montrer l'action antidiurétique de l'acétylcholine et

d'avoir démontré que ce phénomène disparaissait si on enlevait le lobe postérieur de l'hypophyse. Elle conclut à une action de l'acétylcholine sur le système nerveux central, en tant qu'intermédiaire chimique, et permettant la libération d'hormone antidiurétique dans le courant sanguin.

Il est aussi très important de noter que les expériences de FISCHER INGRAM et RANSON (14) ont permis de mettre en valeur le fait que certaines lésions hypothalamiques donnaient naissance à un diabète insipide. De plus les renseignements histologiques prouvant le site de la lésion hypothalamique, et mis en parallèle chronologique avec l'établissement des symptômes du diabète insipide les ont menés à penser que la sécrétion de l'hormone antidiurétique était commandée par des fibres nerveuses qui prenaient naissance principalement au niveau des noyaux supra-optiques et aussi des noyaux paraventriculaires. Ces fibres s'agençaient en un faisceau dit supra-optico-post-hypophysaire pour se terminer dans la post-hypophyse, non sans avoir abandonné, au préalable, un petit faisceau à l'éminence médiane juste à la base de la tige pituitaire. Toute atteinte, alors qui sera faite au niveau des noyaux supra-optiques et paraventriculaires d'une part, ou toute interruption qui sera pratiquée sur le tractus supra-optico-post-hypophysaire d'autre part, provoquera un diabète insipide. Celui-ci s'installera définitivement, dès que, en aval, le tissu post-hypophysaire sera atrophié, et, qu'en amont, une dégénérescence rétrograde le long du faisceau supra-optico-post-hypophysaire sera effective.

Ceci nous amène ainsi à une autre notion : celle que l'intensité du diabète insipide sera conditionnée par l'intensité de la dégénérescence cellulaire et des lésions portées au niveau des axones du tractus supra-optico-post-hypophysaire.

HEINBECKER et WHITE (17) en 1941 montrent que seulement l'existence de 3 % de cellules est nécessaire et suffisante pour prévenir l'établissement d'un diabète insipide.

Du même coup l'on a pu comprendre certaines modalités dans l'installation d'une polyurie survenant au cours des hypophysectomies. Il y a en effet un temps de latence qui correspond au temps mis par les cellules pour dégénérer.

De plus, de nombreux auteurs employant des stimulations électriques ou chimiques confirmèrent la véracité de l'importance des noyaux supra-optiques. HATERIUS (18) en 1940 arrive à provoquer une inhibition de la diurèse au moyen d'électrodes mises au niveau des noyaux supra-optiques de chiens anesthésiés ou non-anesthésiés. Les travaux de HARRIS (19 et 20) en 1948 concourent à prouver la même chose.

Quant aux expériences mettant en jeu une stimulation d'ordre chimique, DIKSHIT, en 1934 (21) et en 1935 (22), fut le premier à injecter de l'acétylcholine à l'intérieur de l'hypothalamus et des ventricules de chats. Il démontre, par cette expérience, que l'acétylcholine provoquait les mêmes effets que la stimulation électrique de ces mêmes zones. Donc il démontrait que l'acétylcholine jouait un rôle dans les impulsions au niveau du système nerveux central.

CHANG et ses collaborateurs (23), en 1937, ayant démontré que l'excitation du bout central du vague provoquait une décharge réflexe d'une substance pressive d'origine post-hypophysaire, Mary PICKFORD (15) put en 1939 prouver que l'acétylcholine intraveineuse était antidiurétique et que cette action ne se réalisait pas si l'hypophyse était enlevée. C'est alors que dans une autre expérience en 1947, elle (24) provoqua l'établissement d'une antidiurèse par l'injection d'acétylcholine au niveau même des noyaux supra-optiques sur des chiens atropinisés et en état de diurèse aqueuse.

Donc les noyaux supra-optiques et paraventriculaires ainsi que le tractus supra-optico-post-hypophysaire sont fondamentaux dans l'étude des troubles de la sécrétion de l'hormone antidiurétique. De plus à cette époque l'on croyait que ce système était le stimulus des cellules post-hypophysaires, leur permettant la sécrétion des hormones post-hypophysaires.

II- LES CONCEPTIONS MODERNES -

Il a fallu de nombreuses années pour qu'un voile se lève sur le mécanisme du Contrôle nerveux de la glande post-hypophysaire.

Les histologistes donnaient des renseignements absolument contradictoires. Parmi eux, beaucoup avaient depuis longtemps affirmé l'existence d'une neurocrinie, difficilement acceptable à une époque où l'on niait même l'existence de fibres nerveuses au sein du tissu hypothalamo-post-hypophysaire. Ceci provenait de ce que les techniques de colorations histologiques étaient encore peu perfectionnées.

Cependant GERSH (25) dès 1939 semblait avoir convaincu les physiologistes que les "Pituicytes" étaient de véritables cellules sécrétrices. Alors que RASMUSSEN (26) en 1938, et plus tard de ROBERTIS et PRIMAVESI (27) en 1942, puis GREEN (28) en 1947, affirmaient la présence de nombreuses fibres nerveuses, lesquelles devaient avoir un rôle à jouer dans l'activité sécrétrice du lobe nerveux de l'hypophyse.

SCHARRER en 1928 (29) avait même décrit une substance colloïde dans les noyaux de l'hypothalamus. Même SCHARRER et ses collaborateurs (30, voir PALAY, 1945) avaient vu ces granules le long des axones du tractus hypothalamo-post-hypophysaire. Mais encore une fois les techniques de colorations ne permettaient pas de les affirmer.

Il a fallu attendre la découverte de BARGMAN (31) qui, employant le colorant de GOMORI (chromalum-hematoxylin) étaient capables de montrer des granules avides de ce colorant, non seulement au niveau des noyaux supra-optiques, paraventriculaires et mammillaires, mais aussi le long du tractus supra-optico-post-hypophysaire ainsi que dans la neuro-hypophyse elle-même.

Ces granules variaient avec l'état physiologique de l'animal expérimenté. Il identifia ces inclusions colorées à cette colloïde que les SCHARRER avaient depuis longtemps décrits.

Il proposa aussi l'hypothèse que ces inclusions "Gomori-positives" devaient être ou l'hormone elle-même, ou un transporteur de cette hormone.

Les travaux de nombreux auteurs permettent maintenant de l'affirmer. Ces granules colorables ont été vues migrant le long des axones du tractus hypothalamo-post-hypophysaire (32) pour venir se stocker dans la neuro-

hypophyse. Les différentes expériences ont été revues avec soin par BARGMAN et SCHARRER (33), et aussi par LEVEQUE et SCHARRER (34), et HILD et ZETLER (35). Au cours de l'épreuve de privation d'eau ou de l'injection intraveineuse d'une solution hypertonique de ClNa à 3 % on provoque une disparition des granules neurosécrétoires et une diminution de l'activité antidiurétique des extraits hypothalamiques et hypophysaires. Tandis que l'ingestion d'eau par un animal déshydraté provoque une réapparition des granules et par le fait même une augmentation de l'activité antidiurétique des extraits hypothalamiques et neuro-hypophysaires.

Donc il est maintenant parfaitement établi que les noyaux supra-optiques et paraventriculaires secrètent le matériel contenant l'hormone antidiurétique lequel migre le long des axones du tractus hypothalamo-post-hypophysaire pour venir se stocker dans la post-hypophyse d'où il sera versé dans le courant sanguin dès que la demande physiologique en sera faite.

Cet "appel" à la sécrétion de l'hormone est commandé par plusieurs mécanismes dont le fonctionnement est complexe. A côté du stress émotionnel ou douloureux qui provoque une brusque décharge d'A.D.H., figure le jeu constant et régulier de l'homeostasie en relation avec les osmorécepteurs et probablement aussi avec les volumes récepteurs. De plus, un regain d'actualité a été donné aux relations entre le cortex surrénal et la neuro-hypophyse pour lesquels GAUNT et ses collaborateurs ont fait en 1956 une Revue des travaux principaux (36).

CHAPITRE DEUXIEME

TESTS ETUDIANT

LES RELATIONS HYPOTHALAMO-POST-HYPOPHYSAIRES

I- LES TESTS CLASSIQUES -

1°) Définition de ces tests.

Le dosage de l'A.D.H. s'étant avéré très tôt d'une très grande difficulté, on a cherché des tests indirects qui permettaient d'évaluer l'étendue des lésions hypothalamo-post-hypophysaires et par là de préciser le diagnostic différentiel et positif du diabète insipide.

Aussi une série de tests, relativement faciles, donc applicables cliniquement, fut mis peu à peu en pratique pour étudier l'élimination de l'eau.

Dans un premier stade il y eut l'étude de la densité urinaire au cours des épreuves de dilution et de concentration. Il fallait en plus prendre soin de tester la sensibilité du tubule rénal à la réabsorption de l'eau par une injection de Pitressine.

Les techniques de restriction ou d'administration d'eau au cours de ces épreuves de densimétrie urinaire varient suivant les auteurs (37). Pour l'épreuve de concentration, la technique la plus courante est celle d'interdire au sujet d'absorber un liquide quelconque pendant 12 heures consécutives, en général de 8 heures du soir à 8 heures du matin. Dans ce cas, chez le normal, la densité urinaire monte jusqu'aux environs de 1020. Puis, chez le même sujet, aussitôt après, on étudie sa capacité de dilution en lui administrant 20 cm³ d'eau par kilo de poids corporel en l'espace d'une demi-heure. La densité urinaire qui est alors étudiée dans chaque miction de 30 minutes, s'abaisse progressivement pour atteindre, chez le sujet normal, une valeur de 1001 à 1002.

C'est d'ailleurs à partir de ce dernier test qu'a été conçu l'épreuve de Robinson, Power et Kepler (38) dont une des modifications de cette épreuve consiste à remplacer l'étude de la densité urinaire par la valeur du volume d'urine excrété par minute. Ce qui permet de se rendre compte de la vitesse d'installation de la diurèse aqueuse provoquée par l'ingestion d'eau. Ce test, qui au début avait été établi pour diagnostiquer une insuffisance surrénale, a été trouvé comme pouvant donner des renseignements utiles dans les dysfonctionnements post-hypophysaires.

2°- Valeur de ces tests dans les troubles de la sécrétion de l'hormone antidiurétique.

Les variations de la densité urinaire sont liées aux modifications de la vitesse d'excrétion de l'urine au travers de reins normaux. Au cours d'un test de dilution on a une polyurie avec une baisse de la densité urinaire; inversement au cours d'un test de concentration on a une oligurie avec une hausse de la densité urinaire. Ces 2 faits nous permettent de dire qu'une densité urinaire basse correspond à un excès d'eau et une densité haute est le reflet d'un besoin d'eau. Aussi la survenue d'une polydipsie et d'une polyurie avec une urine de basse densité permet de penser à un diabète insipide. Mais il faut pouvoir différencier les cas où la polyurie vient d'une boisson excessive des autres cas dans lesquels la polyurie vient d'une lésion du système supra-optico-post-hypophysaire. Plusieurs auteurs ont étudié ce problème de la polydipsie primaire et ont proposé différentes modifications de cette épreuve de concentration. Ainsi KOURILSKY (39, 40) soumit de nombreux malades supposés avoir une polydipsie primaire à une période prolongée de privation d'eau et donna cette classification :

- 1- Le système supra-optico-hypophysaire est détruit :
La densité urinaire n'est jamais au-dessus de 1010 et bien souvent la polyurie atteint 4 litres.
- 2- Le système supra-optico-hypophysaire est intact :
La densité urinaire augmentera au-dessus de 1020.
- 3- Le système supra-optico-hypophysaire n'est que partiellement détruit :
La densité urinaire n'ébauchera qu'une augmentation modérée.

BROWN et RYNEARSON (41) confirment ce fait qu'il ne peut pas y avoir de diabète insipide si la densité urinaire augmente au-dessus de 1010 après une privation de boisson qui a duré "aussi longtemps que le malade a pu le supporter". Ce que l'on cherche, par ce test, pour différencier le diabète insipide de la polydipsie primaire, est de provoquer une augmentation de la concentration en sels du sérum qui doit à son tour exciter les centres supra-optico-post-hypophysaires par l'intermédiaire des osmomécepteurs. S'il n'y a aucune lésion dans le système supra-optico-hypophysaire la réponse immédiate à cette augmentation de tonicité sérique sera une excrétion d'A.D.H. provoquant à son tour une augmentation de la densité urinaire par réabsorption de l'eau au niveau des tubules rénaux.

Mais dans ce test, où l'on retire tout liquide au malade, et ainsi provoquant chez lui un état de déshydratation forcée, on peut produire un collapsus vasomoteur sérieux. De plus s'il est facile de diagnostiquer un diabète insipide néphrogénique par son impossibilité à concentrer après une injection de pitressine, il est des cas où ces tests dangereux de concentration ne sont pas toujours d'une très grande aide. D'autant plus qu'il faut savoir qu'il existe dans l'hypothalamus et peut-être même dans le cortex cérébral des centres qui commandent à la soif. Et une lésion spécifique de ces centres peut donner une polydipsie dite primaire (42, 43).

Aussi d'autres tests ont été conçus pour répondre le mieux possible à une bonne investigation du système supra-optico-post-hypophysaire, et pallier certains dangers dus à ces tests classiques.

II- LES TESTS MODERNES -

1°) Introduction, Enumération, Précautions à prendre pour leur emploi.

Les tests que nous avons ainsi étudiés présentaient différents inconvénients. En premier lieu, la perte d'eau et donc de volume chez un sujet qui est en privation aqueuse, peut devenir assez importante pour que le malade fasse, dans un état de déshydratation très avancé, un collapsus vasculaire périphérique.

De plus la densité urinaire n'est qu'un moyen très grossier pour évaluer la capacité rénale à excréter une urine concentrée (44). En fait on doit retenir que le plus important est la tonicité du plasma qui est le grand facteur de la stimulation de l'A.D.H.

Aussi on a été amené à faire varier la concentration totale des solutés pour étudier la concentration et le volume résultants des urines émises. Ainsi furent conçus deux tests :

- 1°- Le test au sérum salé hypertonique.
- 2°- L'étude de la clearance osmolaire et de la clearance de "l'eau libre".

Puis fut trouvé un troisième test : Le test à la Nicotine.

Ce test à la Nicotine a l'avantage de renseigner sur le système supra-optique, tandis que le sérum salé hypertonique informe sur la valeur des osmo-récepteurs, et que l'étude des clearances osmolaires et de "free water" testent le rein lui-même.

Mais pour chacun de ces tests des précautions doivent être prises pour éliminer toute cause d'erreur possible : c'est-à-dire qu'il faut, premièrement, tester le tubule rénal par une injection de Pitressine; et que, deuxièmement il faut être certain qu'au cours de ces épreuves le taux de la filtration glomérulaire ne varie pas, donc n'entre pas en lice dans les résultats.

Pour cela il faut savoir qu'il est nécessaire de doser dans chaque échantillon d'urine la créatinine et l'ion chlore. En effet, toute modification de la créatinine suppose une variation correspondante du taux de filtration glomérulaire. Car si la clearance de la créatinine ne varie pas ou augmente tandis que le volume d'urine baisse, on peut écarter toute interaction du taux de filtration glomérulaire.

Enfin l'étude de la concentration de l'ion chlore indique par une augmentation qu'il y a eu effectivement une réabsorption tubulaire de l'eau et que cette dernière elle aussi était augmentée. Ce qui prouve que le tubule a réagi à de l'A.D.H. endrogène, bien que certains auteurs

ne soient pas certains que l'A.D.H. agisse sur l'excrétion du chlore. Il est vrai que les résultats à ce point de vue divergent suivant que l'on expérimente sur le chien, où le chlore est manifestement augmenté, ou bien sur l'homme, chez qui cette action est discutée.

Cependant on admet, que dans la recherche de la preuve d'une sécrétion d'A.D.H., on peut accepter comme tests d'appoint d'une augmentation de la réabsorption tubulaire de l'eau les 2 signes suivants :

- 1°- une chute du flot urinaire indépendante des modifications du taux de filtration glomérulaire;
- 2°- une augmentation de la concentration du chlore dans les urines (et non l'excrétion absolue qui n'est pas influencée chez l'homme par les extraits de lobe postérieur de l'hypophyse) (45, 46, 47).

2°) Le test au sérum salé hypertonique.

Dans cette épreuve on provoque artificiellement une hypertonie des liquides du corps, stimulus physiologique indispensable, pour entretenir la sécrétion d'A.D.H. par une infusion intra-veineuse d'une solution hypertonique de ClNa.

Plusieurs techniques ont été employées (48, 49). La plus en cours est celle de HICKEY et HARE (49). Elle présente trois stades :

a - Provoquer une diurèse aqueuse :

Pour cela on donne à boire au sujet 20 cc d'eau par kilogr. de poids corporel pendant 45 à 60 minutes. Le malade est cathétérisé et les urines sont collectées toutes les quinze minutes dans un bocal séparé. On note le volume et le temps exact de la collection qui donneront le nombre de centimètres-cubes excrétés en une minute par le rein. Dans chacun de ces échantillons on dosera en plus le chlore et la créatinine.

Certains auteurs préfèrent injecter en intra-veineuse une solution de glucose à 3,5 % ou 5 %.

Enfin on maintient le sujet dans une balance aqueuse positive; c'est-à-dire qu'il devra à chaque période de quinze minutes boire un volume d'eau équivalent au volume d'urine excrété.

Dès que le volume d'urine dépasse 5 à 6 centimètres cube, on a provoqué un état de diabète insipide physiologique au sérum salé hypertonique.

b - Excitation des centres osmorécepteurs :

Ceci se fait grâce à une injection intra-veineuse d'une solution de ClNa à 3 %. En général, on donne 10 centimètres cube par kilog de poids corporel et l'infusion est étalée sur quarante-cinq minutes.

Les collections d'urine sont toujours faites comme précédemment ainsi que le maintien d'une balance aqueuse positive.

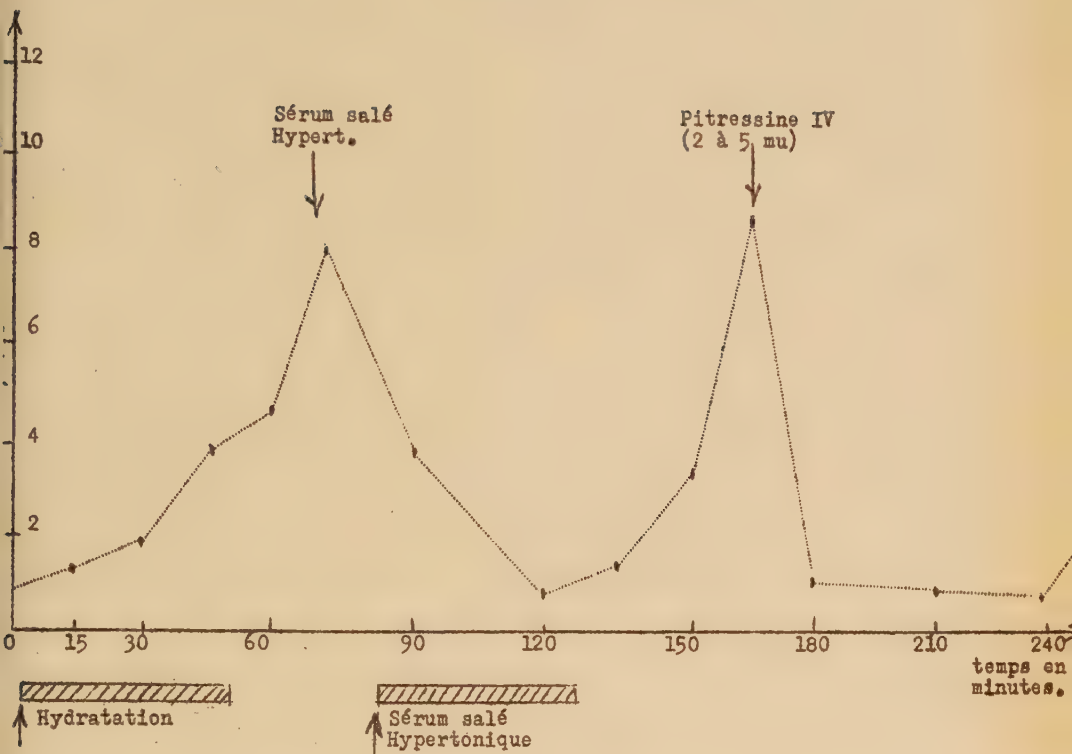
Deux cas peuvent se présenter. Ou le volume des urines tombe brusquement (signe d'une antidiurèse), et l'on attend la remontée de la courbe d'excrétion pour passer au troisième temps. Ou bien le sérum salé hypertonique n'a pas eu d'autres effets qu'augmenter l'intensité de la diurèse aqueuse.

c - Etude de la réabsorption tubulaire de l'eau :

Se fait dès que la courbe d'excrétion aqueuse est remontée. On injecte 2 à 5 milliunités de pitressine en intra-veineuse et on observe le résultat en notant le taux d'excrétion urinaire.

Chez le sujet normal le test de l'hydratation va diminuer la tonicité du plasma, donc bloquer les centres osmo-récepteurs et par là arrêter la sécrétion endogène d'A.D.H.

D'où réponse par une diurèse aqueuse, la réabsorption tubulaire n'étant plus présente. L'injection de sérum salé hypertonique va donner une hyperosmolarité plasmatique qui va inciter les osmorécepteurs à déclencher une sécrétion d'A.D.H. dans le courant sanguin. Avec comme résultat immédiat une augmentation de la réabsorption tubulaire de l'eau d'où une diminution importante de la courbe d'excrétion aqueuse (voir schéma 1).

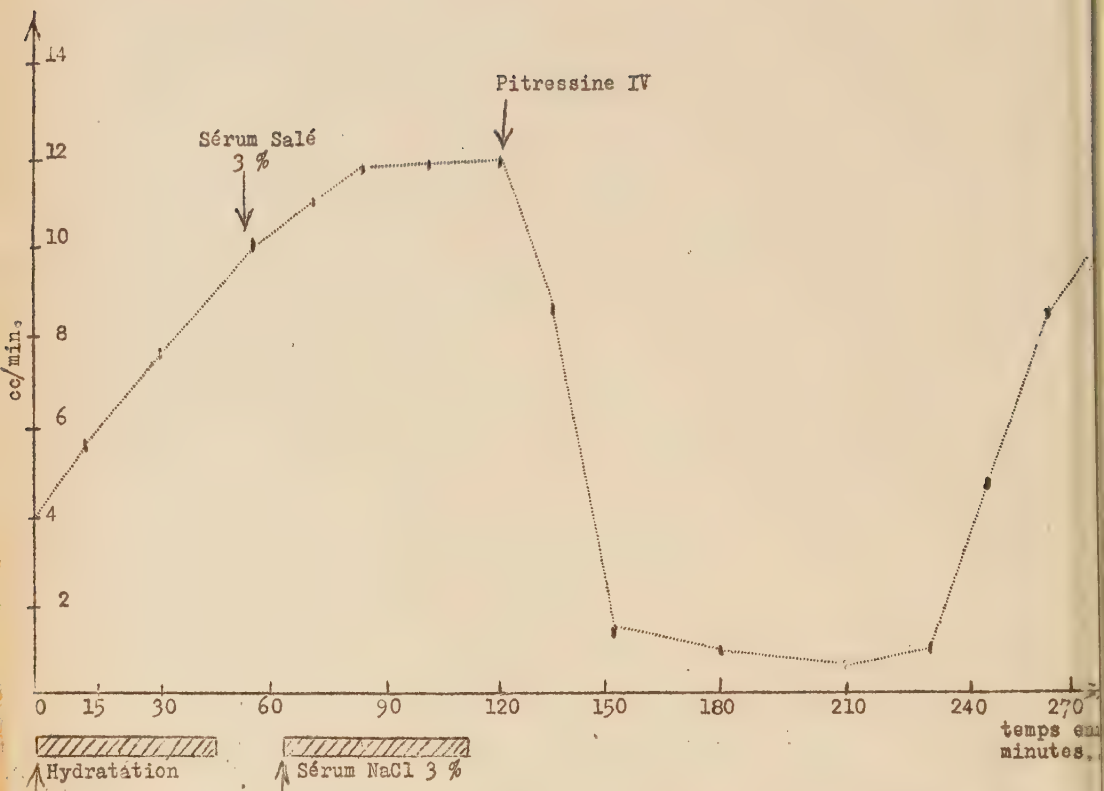


Légende - Schéma d'un test de HICKEY et HARE sur un sujet normal. Noter que la balance aqueuse est maintenue positive tout au long du test.

- Chez un malade présentant un diabète insipide, l'injection du sérum hypertonique ne donnera pas de réponse antidiurétique. La courbe du taux d'excrétion aqueuse ne baissera pas mais au contraire bien souvent augmente. On est en présence d'une "défaillance osmoréceptrice".

L'injection intraveineuse de pitressine, donnant une antidiurèse permet de faire alors le diagnostic différentiel avec un diabète nephrogénique.

(voir schéma 2).



Légende : Schéma représentant un test de HICKEY-HARE chez un malade présentant un diabète insipide.

On peut schématiser les résultats du test au sérum salé hypertonique et du test à la pitressine :

	sérum salé 3 %	pitressine
Sujet normal	+	+
Diabète insipide	-	+
Diabète nephogénique	-	-
Polydipsie primaire (non traumatique)	+	+

N.B. : le signe (+) signifie antidiurèse.

Durant ce test, les dosages de la créatinine montrent qu'il ne peut y avoir participation du taux de filtration glomérulaire. Dans les cas douteux, la comparaison avec la courbe d'excrétion du chlore et la réponse au test à la pitressine permettent de lever l'équivoque.

Le test de HICKEY-HARE met bien en valeur l'importance de la tonicité plasmatique dans la sécrétion de l'hormone antidiurétique. Elle confirme l'existence de centres osmorécepteurs, dont jusqu'à maintenant le site en est inconnu. Mais VERNEY (50) en 1946 avait démontré qu'ils n'étaient pas localisés dans le sinus carotidien comme on le pensait. Même les travaux récents sont contradictoires en ce qui concerne leur possible site dans l'hypothalamus.

L'hypertonie des liquides du corps étant donc le stimulus physiologique commandant la sécrétion de l'A.D.H., on a cherché à mieux connaître l'osmolarité du plasma et des urines excrétées. Recherches qui ont abouti à déterminer le taux de filtration osmolaire par le rein en une minute. Ceci a pu être fait dès que l'on a pu avoir à sa disposition des osmomètres dont le maniement simplifié et rapide permettait de déterminer l'osmolarité des liquides biologiques sur plusieurs échantillons.

Ainsi on a pu concevoir le test des clearances osmolaires et de l'eau libre.

3°) Le test de la clearance osmolaire et le test de "l'eau libre".

Nous ne nous étendrons pas trop sur des considérations de physiologie rénale. Nous nous bornerons à rappeler que certains auteurs (51, 52 et 53) tels que SMITH, WESSON et ANSLOW considèrent que la réabsorption active de l'eau au niveau du tube distal, conditionnée par la présence d'A.D.H. est en fait pratiquée d'une manière isosmotique au filtrat glomérulaire. Et que l'urine définitive est concentrée par un dernier processus de réabsorption d'eau, qui se passerait dans la partie la plus distale du tube distal. Cette ultime réabsorption serait indépendante de la concentration totale des solutés du filtrat.

C'est ainsi que l'on peut considérer le volume V d'une collection d'urine comme composé de solutés et d'eau.

$$V_{urine} = \text{Solutés} + H_2O$$

Mais ces solutés qui sont actifs du point de vue osmotiques ont besoin d'un certain volume d'eau pour les charrier dans une solution isosmotique au plasma, donc on peut les exprimer par ce volume.

$$V_{\text{urine}} = \text{Eau (liée avec les sels)} + \text{Eau (non liée donc libre)}$$

Le volume de l'eau liée représente l'activité osmotique des solutés qui ont été extraits du plasma et exprimé en cc/minute est en fait la clearance osmolaire :

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} V$$

- V étant le taux d'excrétion de l'urine par minute, U_{osm} et P_{osm} étant respectivement les concentrations osmotiques de l'urine et du plasma.

De même le volume de l'eau libre représente le taux d'excrétion d'eau libre de toute liaison osmotique, également en cm^3 par minute, donc représente ainsi une sorte de clearance dite clearance de "l'eau libre" ou "Free-Water Clearance":

et l'on a en fait :

$$V = C_{\text{osm}} + C_{\text{H}_2\text{O}}$$

Ce qui permet de calculer la "Free-Water Clearance" :

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V - C_{\text{osm}}$$

Il s'ensuit les conclusions suivantes :

- Si l'urine et plasma sont isosmotiques :

$$\text{le rapport } \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} = 1$$

$$\text{Donc } C_{\text{H}_2\text{O}} = 0$$

- Si U_{osm} est plus petit que P_{osm} , $C_{\text{H}_2\text{O}}$ aura une valeur positive, et par là montre que peu de

solutés ont été excrétés. C'est-à-dire que l'on se trouve en diurèse aqueuse. Cette éventualité arrive lorsque il y a absence d'A.D.H.

- Enfin si U_{osm} est plus grand que P_{osm} , l'urine est alors très concentrée. Alors la clearance de l'eau libre C_{H_2O} s'affecte d'un signe négatif. Il y a antidiurèse.

Donc une clearance d'eau libre négative, inversement, se trouve être le test de l'action tubulaire de l'A.D.H. sur le rein.

Ces trois faits sont facilement vérifiés si lors d'une diurèse aqueuse on injecte de la pitressine :

- ou le sujet est normal et il y a une réponse antidiurétique à cette pitressine exogène et C_{H_2O} est négatif.
- ou le sujet présente un diabète insipide et l'inactivité de la pitressine laisse la C_{H_2O} positive.

Par contre coup toute intervention qui amènera à une libération d'A.D.H. endogène, réagira de la même manière.

Ainsi ces deux clearances particulières forment d'une part avec la pitressine un test de la sensibilité rénale et d'autre part est le test de jonction avec l'épreuve au sérum salé hypertonique excitant les osmorécepteurs et avec le test à la nicotine excitant le système hypothalamique. Ainsi le C_{H_2O} est de ce fait un test d'absence ou de présence d'A.D.H. endogène.

Avant de terminer, rappelons que l'unité de mesure pour l'activité osmotique est le milliosmol et que les chiffres maximum et minimum trouvés dans les urines sont respectivement 1400 milliosmoles (soit un peu plus de 4 fois l'osmolarité totale du sérum qui est 310) et 70 milliosmoles (soit à peu près 4 fois moins l'osmolarité totale du sérum).

De ces deux tests que nous venons d'exposer, l'un (le sérum salé hypertonique étudie la fonction osmoréceptrice, l'autre (clearance osmolaire et de l'eau libre) étudie la fonction rénale en tant que test d'A.D.H. exogène

et endogène. Mais aucun d'eux n'est capable de donner directement une idée de la valeur du tissu hypothalamique, indépendamment de l'action osmoréceptrice.

Le test à la nicotine est alors venu compléter ce manque.

4°) Le Test à la nicotine ou test de la valeur fonctionnelle du tissu hypothalamique (1945).

C'est à BURN, J., TRUELOVE et BURN, I (1945) (54), que nous devons le test à la nicotine. En effet BURN et ses collaborateurs étudiant une expérience de M. PICKFORD (1939) (15) dans laquelle elle démontrait qu'une injection d'acétylcholine était capable de provoquer une antidiurèse sur un chien en diurèse aqueuse, mais n'agissait plus si l'hypophyse postérieure était enlevée, s'aperçurent que Mary PICKFORD avait au préalable atropiniser les chiens en expérience. L'atropine avait été administrée dans le but d'exclure tout "side-effects" tels que actions sur le coeur, les vaisseaux sanguins et les intestins. Or DALE (55) en 1914 avait appelé un effet de l'acétylcholine non inhibé par l'atropine un "nicotine-like effect". Aussi BURN et ses collaborateurs ont cherché à savoir si la nicotine, elle-même, possédait aussi cette action antidiurétique.

Aussi répétant l'expérience de M. PICKFORD, BURN remplaça l'acétylcholine par de la nicotine. Ainsi il observa que le tartrate de Nicotine injecté à des rats non anesthésiés inhibait une diurèse aqueuse et que cette inhibition ne se manifestait pas si les rats avaient été au préalable hypophysectomisés.

Il nota chez tous les animaux en expérience la reproductibilité de trois phases dans la courbe du taux d'excrétion:

- un premier sommet dû à la diurèse aqueuse provoquée par l'ingestion d'eau.
- une chute de la courbe avec maintien en plateau: phase d'inhibition.
- puis un second sommet survenant assez rapidement qui est la phase de réaction aqueuse.

De plus, il tenta d'observer l'effet de la fumée de cigarette chez des sujets normaux au cours d'une hydratation. Il leur donnait à fumer assez rapidement trois cigarettes.

Le résultat fut aussi une antidiurèse dont l'intensité variait suivant la manière plus ou moins intense de fumer les cigarettes et suivant que le sujet en expérience était un fumeur ou un non-fumeur, ces derniers étant plus sensibles.

BURN, TRUELOVE et BURN concluait à une action directe de la nicotine sur le noyau supra-optique et les noyaux adjacents, lesquels stimulaient le lobe postérieur de l'hypophyse.

De plus, le stimulus se maintient pendant une période de 30 à 45 minutes.

Tout ceci fut par la suite confirmé par une série de travaux dont ceux de TAILOR et WALKER (56) et ceux d'EGGLETON (57) en 1949, ainsi que ceux de CHALMERS et LEWIS (45, 46) et CATES et GARROD (58) en 1951.

De plus, l'extraction de l'A.D.H. se perfectionnant, il fut retrouvé une augmentation de l'activité anti-diurétique des extraits plasmatiques et urinaires après injection de nicotine ou après avoir fumé.

A l'heure actuelle, on injecte en intra-veineuse lente de 0,5 à 3 mgr. d'une solution de nicotine faite avec:

- .. soit le tartrate de nicotine (100 mgr. correspondent à 50 milligrammes de nicotine pure).
- soit le salicylate de Nicotine (92 mgr. correspondent à 50 milligrammes de nicotine base)
DINGMAN, J.F. (59)

On peut employer le procédé de la fumée de cigarette, comme l'a fait BURN dans ses premières expériences (54). Cependant, il faut faire une discrimination entre les fumeurs et les non-fumeurs, et savoir que l'intensité de l'inhalation de la fumée aussi conditionne l'intensité de la réponse antidiurétique.

Le dosage de nicotine dans les cigarettes ont donné les résultats suivants: une cigarette est équivalent à environ 1 milligramme de nicotine base et est capable de faire libérer de 50 à 190 milliunités d'A.D.H. (60).

L'injection de nicotine devra être faite lentement, en suivant les réactions du sujet. En effet, différents symptômes doivent être notés, guidant ainsi la

continuation ou l'arrêt de l'injection :

- bourdonnements d'oreille,
- respiration rapide,
- augmentation des battements cardiaques,
- sensation de froid au niveau des extrémités,
- étourdissements,
- nausées, parfois vomissements.

Cette épreuve à la nicotine, qui teste le système supra-optico-post-hypophysaire, doit être faite conjointement avec les autres tests. En général, on suit ce plan :

- 1°- le sujet est mis à la diète hydrique pendant 6 à 8 heures.
- 2°- la vessie est vidée et l'on garde un échantillon pour calculer la C_{osm} et CH_2O , le chlore et la creatinine (pour éliminer une action du G.F.R.).
- 3°- Le sujet boit un volume d'eau égal à 20 cm³ par kilog de poids corporel. La balance aqueuse sera maintenue positive. Les urines recueillies seront échantillonnées toutes les quinze minutes.
- 4°- On teste la sensibilité du sujet par une première injection de 0,5 mg de nicotine lorsque la diurèse aqueuse est bien établie.
Si aucune antidiurèse ne s'ensuit, on répète l'injection avec une dose plus forte.
- 5°- S'il y a eu antidiurèse, on attend que le volume des urines remonte.
- 6°- On fait le test au sérum salé hypertonique que l'on pratique suivant la méthode déjà décrite.
- 7°- On teste le tubule rénal par une injection de pitressine : 2 à 5 milliunités suivant les sujets.

Ainsi avec ces différents tests on peut tirer des renseignements importants sur l'aire hypothalamique, les osmorécepteurs et le rein, en particulier les tubules rénaux.

Ils ont été pratiqués sur de nombreux cas pathologiques dont nous allons exposer les résultats.

CHAPITRE TROISIEME

RENSEIGNEMENTS APPORTES PAR LES TESTS MODERNES

SUR LES RELATIONS HYPOTHALAMO-

POST-HYPOPHYSAIRES

L'intégration entre-eux de ces différents tests mettent en relief les modalités des relations supra-optico-post-hypophysaires d'une part avec l'hypertonicté des liquides de l'organisme et la fonction tubulaire rénale d'autre part.

La somme des résultats obtenus par la voie expérimentale a été confirmée par l'expérimentation clinique et a donné des renseignements nombreux et fondamentaux sur le plan physiopathologique.

I- RENSEIGNEMENTS D'ORDRE EXPERIMENTAL ET CLINIQUE -

1°) Préparation du sujet ou de l'animal.

BURN (54) employa le rat pour ses premières expériences. De nombreux autres auteurs par la suite firent de même. Mais de plus en plus on tend à prendre le chien qui reste encore le meilleur choix et le plus facile à adapter. En effet, il faut l'habituer au type d'expérience que l'on veut faire afin d'éliminer toutes les causes d'erreur. Car le traumatisme apporté par le cathétérisme de la vessie, le sondage de l'estomac, les liens qui attachent l'animal, le maintien d'une aiguille dans la veine humérale sont tous des éléments qui sont capables d'exciter la colère du chien. Et ceci est d'autant plus important que certaines expériences peuvent durer 6 à 8 heures d'affilée. Cet entraînement est encore relativement rapide puisque en 3 ou 4 semaines on peut obtenir des courbes d'étude qui se reproduisent à chaque expérience et par là ont une signification.

On peut expérimenter avec deux sortes de chiens : ceux qui sont normaux, et ceux sur qui on a provoqué un diabète insipide expérimental par une lésion hypothalamique. Ces derniers sont souvent difficiles à manier car une lésion hypothalamique chez les chiens provoque souvent un réflexe de rage. Chez les chiens normaux, le diabète insipide physiologique sera établi au cours du test de l'hydratation.

De même chez l'homme, qu'il soit normal, ou diabétique insipide, ou présentant une autre affection, on devra gagner sa confiance de façon à ce que les résultats puissent avoir une signification.

Que ce soit chez l'homme ou l'animal, l'expérience se fait suivant la même procédure. Tout en maintenant la balance aqueuse positive tout au long du test, l'observation de l'allure de la courbe d'excrétion urinaire décidera du moment convenable pour injecter la nicotine, puis le sérum salé, enfin la pitressine. Les doses de nicotine, variant d'un sujet à l'autre, on commencera par des doses faibles (0,5 mgr.) que l'on augmentera dans une injection ultérieure jusqu'à ce l'on ait obtenu l'effet anti-diurétique désiré.

Les calculs de C_{H_2O} et de C_{OSM} permettront de relier entre eux ces trois épreuves. Ainsi on pourra comparer les courbes obtenues pendant l'expérience de contrôle avec celles qui seront données au cours d'une autre expérience pendant laquelle on aura ou fait varier un facteur, ou injecter une substance.

C'est ainsi que l'on pourra par exemple détecter l'activité antidiurétique d'extraits tissulaires ou de liquides biologiques; ou encore étudier la sécrétion ou l'inhibition de l'A.D.H. sous l'influence d'une cause quelconque.

2°) Etude de certains facteurs d'inhibition de l'A.D.H.

Plusieurs facteurs sont capables d'inhiber la sécrétion de l'A.D.H. Les principaux sont :

- L'eau,
- L'alcool,
- L'adrénaline,
- Peut-être la morphine,
- Certaines hormones surrénales dont nous étudierons l'action plus loin avec l'insuffisance surrénale.

Les symptômes d'une inhibition de l'A.D.H. sont une augmentation du volume urinaire avec une diminution de l'osmolarité des urines, qui positivent la valeur de la clearance de l'eau libre.

En effet, l'eau provoque une hypotonicité des liquides de l'organisme et, par là, inhibe les osmorécepteurs, d'où présence d'une diurèse aqueuse, c'est-à-dire constitution d'une urine hypotonique. Cette action de l'eau se manifeste sans aucune différence dans l'intensité de la réponse diurétique, qu'elle soit administrée per os ou par voie intraveineuse. En effet, récemment, HOLLANDER (61) a trouvé ce phénomène mais a noté que la voie intraveineuse produit toujours une expansion du volume plasmatique tandis que la voie orale provoquerait au contraire une réduction de ce volume plasmatique. Cette observation est difficile à interpréter.

- La diurèse alcoolique, elle, résulte de l'action dépressive des centres hypothalamiques contrôlant la sécrétion de l'A.D.H. Cette diurèse est également inhibée par la nicotine (EGGLETON, 57). Mais la dose de nicotine nécessaire pour provoquer une antidiurèse chez un sujet en état de diurèse alcoolique est supérieure à celle qui aurait été suffisante pour obtenir le même effet sur le même sujet en diurèse aqueuse (DINGMAN, J.F., 59).

L'acétylcholine ayant été trouvée antidiurétique par PICKFORD (15), quelques auteurs ont cherché l'action de l'adrénaline sur la diurèse aqueuse. Dans cette étude, les opinions divergent. Elle semble cependant agir aussi par voie centrale. Car PICKFORD et WATT ont démontré qu'une injection préalable d'adrénaline antagonisait l'action antidiurétique de l'acétylcholine (PICKFORD, 62). Cependant, il se peut, qu'injectée à grosses doses, l'adrénaline augmente la sécrétion de l'A.D.H. Mais alors VERNEY et VOGT se demandent s'il ne s'agirait pas plutôt d'une ischiémie rénale.

D'après WALKER (63), la morphine n'aurait aucune action d'inhibition ou de sécrétion de l'A.D.H., à moins d'employer des doses non physiologiques où dans ce cas elle serait apte à provoquer une antidiurèse (de BODO).

3°) Etude des facteurs de sécrétion de l'hormone antidiurétique.

La preuve d'une sécrétion d'A.D.H. sera donnée par une urine de faible volume et surtout aussi de forte

concentration dont la valeur osmolaire dépasse celle du plasma.

U_{osm} étant grand, la clearancé osmolaire C_{osm} est élevée et négative la clearance de l'eau libre C_{H_2O} . Le plasma lui aussi est devenu hypertonique.

Les facteurs principaux de sécrétion d'A.D.H. et qui ont fait l'objet de nombreux travaux sont :

- Déshydratation ou injection de sérum salé hypertonique.
- Stress : émotionnel
sensoriel et douloureux
chirurgical.
- L'exercice.
- Certaines drogues, en particulier pentotal, chloralose, etc...

Nous ne reviendrons pas sur les facteurs de déshydratation ou d'injection de sérum salé hypertonique que nous avons déjà étudiés plus haut. Rappelons seulement qu'ils provoquent une augmentation de l'osmolarité du plasma qui excite alors les centres osmorécepteurs. Cette action osmoréceptrice est supprimée par l'ablation du lobe postérieur de l'hypophyse.

VERNEY, en 1946 (50), soumit des chiens en diurèse aqueuse à différents stress : son d'une corne d'auto, stimulation par un courant faradique faible, marche forcée à la vitesse de six mille à l'heure. Il nota que dans tous les cas, il y avait une inhibition nette de la diurèse qui se reproduisait lorsque l'on recommençait à appliquer le stress, sauf pour l'exercice musculaire qui au bout d'un certain temps n'a plus d'action. Il s'agissait bien d'une décharge d'A.D.H. endogène car il n'y avait pas de variation du taux de filtration glomérulaire.

MIRSKY, STEIN et PAULISCH (64) ont étudié l'effet de nombreux stimuli nocifs : douleur, choc électrique, bruit, opération chirurgicale. Le dosage de l'activité antidiurétique montrait une forte valeur après l'application du stress. Ils ont procédé ces mêmes expériences après sur des rats surrénalectomisés et ont démontré que la surrénale n'était pas indispensable pour qu'il y ait réponse à ces stimuli. Ils ont renouvelé les mêmes expériences sur l'homme et ont confirmé l'action antidiurétique de ces stimuli nocifs.

Parmi les corps chimiques qui provoquent une sécrétion d'A.D.H., signalons l'Histamine, à part bien entendu l'acétylcholine et la nicotine elle-même dont nous avons déjà parlé.

Enfin, il faut insister sur le fait que certains anesthésiques ont un effet antidiurétique dans certaines circonstances. En effet, l'action du pentobarbital et du chloralose ont été fort bien étudiées par C. D. WEST et R.M. KELLER (65). Ils ont démontré que pendant une diurèse saline avec du mannitol, le chloralose ne provoquait aucune modification du taux de filtration glomérulaire tandis que le Pentobarbital provoquait un change transitoire. Mais que chez les animaux en état de déshydratation le pentotal ou le chloralose n'avait aucune action sur l'osmolarité de l'urine. Tandis que chez les animaux en état d'hydratation le pentotal provoque une baisse de volume urinaire avec manifestement une augmentation dans l'osmolarité de l'urine c'est-à-dire en fait une sécrétion d'A.D.H.

Ayant étudié les facteurs d'inhibition et de sécrétion de l'hormone antidiurétique, nous allons maintenant exposer différents cas dans lesquels ces tests ont apporté des données nouvelles à la physiopathologie du système hypothalamo-post-hypophyseur.

4°) Diabète insipide et hypophysectomie.

Ces tests modernes ont permis d'étudier avec précision d'une part la réponse triphasique survenant après hypophysectomie, et d'autre part les cas où après l'opération aucun diabète insipide ne s'établissait définitivement.

En outre, ils ont apporté des renseignements d'une importance capitale tant sur la physiopathologie de l'A.D.H. que sur l'ajustement de la thérapeutique substitutive avec les autres hormones hypophysaires.

FISCHER en 1935 (66) et en 1938 (14), ainsi que PICKFORD en 1939 (15) et VERNEY en 1946 (50), ont bien mis en évidence le fait qu'après hypophysectomie le débit urinaire chez les animaux augmentait pendant 2 à 4 jours puis redevenait normal au bout d'une semaine. Enfin, qu'une polyurie s'établissait dans la suite. Et cette réponse triphasique fut retrouvée fréquemment chez l'homme par de nombreux auteurs.

En effet, on sait qu'après un stress chirurgical une décharge d'A.D.H. provoque une oligurie et l'on s'expliquait mal cette réaction polyurique immédiate suivie d'une phase normale pouvait aboutir ou non à un diabète insipide permanent.

LIPSETT et PEARSON en 1957 (67) pensent que la période initiale de polyurie peut être attribuée à l'extraction de la plus grande partie du lobe postérieur avec seulement des lésions légères sur l'autre partie de la pars nervosa. Le retour à une diurèse normale serait due à ce tissu restant et qui a repris une activité fonctionnelle. La polyurie de la troisième phase serait due à l'augmentation de l'appétit et de l'activité osmolaire du régime. La polyurie permanente étant due à une dégénération rétrograde du tissu sécréteur.

Aussi LIPSETT (68) avait dit que la présence ou l'absence de polyurie ne pouvait pas être un critère d'hypophysectomie complète et de plus signalait l'inconstance des résultats avec le sérum salé hypertonique.

Employant le test à la nicotine associé à l'épreuve de HICKEY et HARE et calculant les valeurs de C_{osm} et de CH_2O , DINGMAN en 1954 (69) observait que le tissu hypothalamique sécréteur d'A.D.H. pouvait donner une réponse positive alors que les osmorécepteurs étaient insensibles au sérum salé hypertonique. Il démontrait ainsi que l'on pouvait se trouver devant un diabète insipide dû à une "défaillance osmoréceptrice sélective" et émettait l'hypothèse de la possibilité de sécrétion d'A.D.H. en taux minimum en cours d'un diabète insipide.

SPURR et STRIBLING (70) en 1955 confirment qu'il peut se trouver une dissociation dans ces deux réponses.

DINGMAN (71) et ses collaborateurs étudiant un groupe de 17 malades ayant subis une hypophysectomie dans le but de ralentir l'évolution d'un cancer, montra que si au cours de l'hypophysectomie, on procédait à une cautérisation de la tige pituitaire, les signes d'absence d'A.D.H. étaient au maximum chez tous ceux-ci. Tandis que les malades chez qui la tige pituitaire ne fut pas cautérisée, certains n'avaient pas de polyurie, les autres présentaient qu'un diabète insipide léger. De plus, l'on

retrouvait cette dissociation des tests uniquement que sur les malades n'ayant pas subi de cautérisation. La cautérisation provoquant une destruction importante du tissu sécréteur neurohypothalamique. Enfin, DINGMAN (59) peut suivre la dégénérescence rétrograde du tissu en observant la négativation de la réponse à la nicotine dans les jours qui suivent.

5°) Interrelation surrénale et système neurohypophyso-hypothalamique.

On connaît les troubles de l'élimination aqueuse en présence d'une charge d'eau chez les malades ayant une insuffisance hypophysaire ou une insuffisance surrénale. Il y a nettement un retard à établir une diurèse aqueuse. GAUNT en 1949 (72) avait émis l'hypothèse d'une augmentation de la sécrétion de l'A.D.H. De plus, il était bien connu que l'on pouvait provoquer un état de diabète insipide en traitant des animaux avec des stéroïdes, et que la même chose était souvent observée chez l'homme.

STRIBLING et SPURR (70) pensent à une action de la cortisone sur la soif qui provoquerait une polydipsie.

Cette action polyurique de la cortisone ne semble pas due à une modification du G.F.R. et maintenant l'on pense que l'augmentation de la diurèse est bien associée avec une diminution de la réabsorption de l'eau au niveau des tubules. GAUNT (36) a démontré qu'en fait les différents stéroïdes n'ont pas la même action sur la diurèse. L'effet de la pitressine serait ou antagonisé, ou augmenté, ou non altéré par tel ou tel stéroïde; et encore tout dépend de la dose injectée.

DINGMAN et THORN en 1955 donnèrent l'observation d'une insuffisance antehypophysaire associée à un diabète insipide et chez qui une réponse antidiurétique était provoquée par une injection de nicotine. Chez ce même malade, l'administration de cortisone provoquait une augmentation de la polyurie et abolissait la réponse antidiurétique à la nicotine. De plus, la "free water clearance" restait toujours dans la zone positive. Leur conclusion est que l'effet diurétique de la cortisone se ferait par "l'intermédiaire d'une inhibition centrale de la sécrétion d'A.D.H."

DINGMAN en 1956 (74) a alors étudié l'action de nombreux stéroïdes sur des sujets normaux en les soumettant

au cours de l'expérience à une étude approfondie de la clearance de l'eau libre. Il observa que la cortisone, l'hydrocortisone, et la prednisolone augmentent la CH_2O mais aussi augmentent la dose-seuil de nicotine. Ainsi un sujet qui pendant l'expérience de contrôle a fait une antidiurèse avec 1,5 mgr. de nicotine, avait besoin de 3,0 mgr pour faire la même antidiurèse après injection de cortisone. Certains même avaient aboli leur réponse à la nicotine. Cette observation peut être rapprochée des deux faits suivants :

- 1° - que la réponse à la pitressine et au sérum salé hypertonique était conservée.
- 2° - que la nicotine "mime" l'action de l'acétylcholine (15) sur l'aire hypothalamique sécrétant l'A.D.H.

Ceci permet à DINGMAN de conclure que l'action de ces stéroïdes était hypothalamique.

De plus, les résultats pour les autres hormones étaient variables (D.C.A., 9-alpha-fluorohydrocortisone).

En 1957, DINGMAN (75) étudia l'action de ces différents stéroïdes sur des maladies d'Addison par les mêmes méthodes. Les mêmes résultats furent retrouvés mais il aboutit à des conclusions supplémentaires : Si l'injection de cortisone à un Addisonien, au cours d'un test d'hydratation, donne une augmentation supplémentaire de la CH_2O , c'est que l'administration d'eau n'avait pas complètement inhibé le système hypothalamique sécrétant l'A.D.H.

On doit rapprocher ces travaux de DINGMAN amenant à la conception d'inhibition hypothalamique de l'A.D.H. par la cortisone avec les travaux de GUILLEMIN (1 et 1 bis) qui a extrait du tissu hypothalamique un facteur stimulant la sécrétion d'A.C.T.H.

Cette interaction entre la Surrénale et la post-hypophyse fut aussi confirmée par J. DECOURT et ses Collaborateurs qui spécifient bien qu'"au cours du D.I. vrai par carence d'hormone anti-diurétique, la polyurie peut varier en fonction de l'activité Cortico-Surrénale" (76). En effet il démontre (77) qu'après Hypophysectomie, la SOIF et la polyurie sont franchement entretenues par l'administration de cortisone à une certaine dose.

6°) La Polydipsie pure, fonctionnelle.

J. DECOURT et ses collaborateurs (78) rapportent l'observation d'un malade qui présentait, avec une polyurie de 15 à 32 litres, toutes les caractéristiques d'un Diabète insipide vrai. Les tests à la Nicotine et au Sérum Salé Hypertonique étaient franchement négatifs. Or après traitement psychothérapique les 2 tests redevinrent positifs et le malade fut complètement guéri. Il n'y avait donc aucun trouble lésionnel organique au niveau de l'hypothalamus et de la post-hypophyse, mais on se trouvait en présence d'un Diabète insipide vrai dû à une inhibition prolongée de la sécrétion d'A.D.H. Il est particulièrement remarquable de savoir que dans certains cas le test à la Nicotine peut être négatif et redevenir positif une fois que la cause "purement fonctionnelle et réversible" ait été levée.

CONCLUSION

L'étude des relations supra-optico-post-hypophysaires ont pris un grand intérêt depuis l'observation de BARGMAN et SCHARRER au sujet d'une substance hypothalamique "gomori-positive", migrant le long du tractus supra-optico-post-hypophysaire et variant avec l'état physiologique de l'animal. Ce fait établissait sans contredit l'existence d'une neurocrinie déjà depuis longtemps soupçonnée.

BURN, mettant à profit l'observation de PICKFORD sur l'action antidiurétique de l'Acetylcholine sur des chiens atropinisés, découvre que la nicotine avait le même effet et que cette action était provoquée par une stimulation directe de l'aire de sécrétion hypothalamique de l'hormone antidiurétique. La nicotine pouvait donc servir à tester la valeur fonctionnelle de ce tissu.

Ce test à la nicotine, associé au test du sérum salé hypertonique, qui provoque une stimulation des osmo-récepteurs, a permis le déclenchement de toute une série de recherches sur le diabète insipide, et dont les plus récents sont ceux de DINGMAN.

En effet, mettant en valeur l'importance de la signification des clearances osmolaires (C_{osm}) et de l'eau libre (CH_2O) dans l'évaluation des troubles de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, DINGMAN a expliqué pourquoi, au cours d'un diabète insipide, l'on pouvait trouver une dissociation dans les réponses du test à la nicotine et de l'épreuve au sérum salé hypertonique.

Il démontra, en effet, qu'il y avait possibilité de trouver une "défaillance osmo-réceptrice sélective" sans atteinte hypothalamique, dans les premiers stades de la polyurie. Expérimentalement, il retrouve cette dissociation chez des malades hypophysectomisés et chez qui la tige pituitaire n'avait pas été cautérisée.

Ensuite, DINGMAN démontre que l'action diurétique de la cortisone et de certains stéroïdes est due à une action inhibitrice directe sur la sécrétion hypothalamique de l'hormone antidiurétique. Il montre, en outre, que le retard à l'élimination de l'eau chez un insuffisant surrénal non traité est dû au fait que le test d'hydratation n'a pas complètement bloqué la sécrétion de l'hormone antidiurétique.

Ainsi le calcul des clearances osmolaires et de l'eau libre, qui donne une idée de la réabsorption tubulaire de l'eau sous l'influence de l'A.D.H., est un facteur commun de liaison entre le test au sérum salé hypertonique qui permet d'apprécier les osmorécepteurs, et le test à la nicotine, qui prouve la valeur fonctionnelle du tissu hypothalamique sécrétant l'A.D.H.

Ces épreuves modernes d'investigation des relations supra-optico-post-hypophysaires ont donc apporté des renseignements fructueux tant du point de vue physiologiques que pathologique.

B I B L I O G R A P H I E.

- 1 - GUILLEMIN, R.
Hypothalamic-hypophysial interrelationships in the production of pituitary hormone in vitro. In hypothalamic-hypophysial interrelationships, Charles C. Thomas - Springfield 1956.
- 1bis - GUILLEMIN, R., HEARN, W.R., CHEEK, W.R. and HOUSEHOLD, D.E.
Isolation from the hypothalamus of a substance which stimulates Release of A.C.T.H. in vitro. Fed. Proc. 15, 84 (1956).
- 2 - OLIVER, G. and SCHAEFFER, E.A.
On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. J. Physiol. 18; 277-279 (1895).
- 3 - HOWELL, W.H.
The physiological effects of Extracts of the hypophysis cerebri and infundibular body. J. Exper. Med. 3 : 245. (1898).
- 4 - SCHAEFFER, E.A. and VINCENT Sw.
The physiological effects of extracts of the pituitary body. J. Physiol. 25 : 87 (1899).
- 5 - SCHAEFFER, E.A. and MAGNUS.
The action of pituitary extracts upon the kidney. J. Physiol. 27 IX (1901).
- 6 - SCHAEFFER, E.A. and HERRING P.T.
The action of pituitary extracts upon the kidney. Philos. Trans. B. 199, 1-30 (1908)

7 - SCHAEFFER, E.A.

Croonian Lectures : the function of the
pituitary body.
Proc. Roy. Soc. B, 81 : 442 (1909)

8 - FRANK, E.

Ueber Beziehungen der hypophyse zum diabetes
Insipidus.
Berl. Klin. Wschr. n° 9, 393 (1912).

9 - VON DEN VELDEN, R.

Die Nierenwirkung von hypophysen extrakten
beim Menschen.
Berl. klin. Wschr., 50, 2083 (1913)

10 - FARINI, Fr.

Diabete insipido ed opoterapia ipofisaria.
Gaz. Osped. n° 109 (1913) (page 1135).

11 - VERNEY, E.B. and STARLING, E.H.

On secretion of the isolated kidney.
J. Physiol. 56, 353 (1922).

12 - STARLING, E.H. and VERNEY, E.B.

The secretion of urine as studied on the iso-
lated kidney.
Proc. Roy. Soc. B., 97, 321 (1925).

13 - VERNEY, E.B.

The secretion of pituitrin in Mammals, as shown
by perfusion of the isolated kidney of the dog
Proc. Roy. Soc. B, 99, 487 (1926).

14 - FISHER, C., INGRAM, W.R., and RANSON, S.W.

Diabetes insipidus and the neuro-hormonal
control of Water Balance.
Ann. Arbor. Mich. Edwards Bros Inc., (1938).

15 - PICKFORD, M.

The inhibitory effect of acetylcholine on
water diuresis in the dog and its pituitary
transmission.
J. Physiol. 95 : 226 (1939).

16 - SAMAN, A.

The effect of pituitary (Posterior lobe) extract
upon urinary flow in non-anaesthetized dogs.
J. Physiol. 85 : 37-46 (1935).

- 17 - HEINBECKER, P. and WHITE, H.L.
Hypothalamico-hypophysial system and its
relation to water Balance in the dog.
Amer. Journal of Physiol. 133; 582 (1941).
- 18 - HATERIUS, H.O.
Evidence of pituitary involvement in the expe-
rimental control of water diuresis.
Amer. J. of Phys. 128 : 506 (1940).
- 19 - HARRIS, G.W.
Electrical stimulation of the hypothalamus and
the mechanism of neural control of the adeno-
hypophysis.
J. Phys. 107 : 418-429 (1949).
- 20 - HARRIS, G.W.
The excretion of an antidiuretic substance by
the kidney after electrical stimulation of the
neurohypophysis in the unanaesthetized rabbit.
J. Physiol. 107 : 430 (1948).
- 21 - DICKSHIT, B.B.
The production of cardiac irregularities by
excitation of the hypothalamic Centres.
J. Physiol. 81 : 382 (1934).
- 22 - DICKSHIT, B.B.
Action of acetylcholine on the "Sleep Center".
J. Physiol. 88 : 42 P (1935).
- 23 - CHANG, H.C., CHIA, K.F., HSU, C.H. and LIM, R.K.S.
A vagus Post-pituitary Reflex - I - Pressor
Component.
Chin. J. Physiol. 12 : 309 (1937).
and J. Physiol. 90 : 87 P. (1937).
- 24 - PICKFORD, M.
The action of acetylcholine in the supra optic
nucleus of the chloralosed dog.
J. Physiol. 106 : 264 (1947).
- 25 - GERSH, I.
The structure and function of the parenchyma-
tous glandular cells in the neurohypophysis of
the rat.
Am. J. Anat. 64 : 407 - 443 (1939).

- 26 - RASMUSSEN, A.T.
Innervation of the hypophysis.
Endocrin. 23 : 263 (1938).
- 27 - DEROBERTIS, E. and PRIMAVESI, L.
Citologia de la neurohypofisis de la rata
despnes de la privacion de agua y de la inje-
cion de Pitressina.
Rev. Soc. Argent. Biol. 18 : 363 (1942).
- 28 - GREEN, J.D.
Vessels and Nerves of Amphibian Hypophyses.
Anat. Rec. 99 : 21 - (1947).
- 29 - SCHARRER, E.
Ueber die Lichtempfindlichkeit blinder Elrit-
zen I - Untersuchungen über das Zwischenhirn
der fische.
Ztschr. vergl. physiol. 7 : I - 38 (1928).
- 30 - PALAY, S.L.
Neurosecretion VII. The Preopticohypophysial
pathway in fishes.
J. Comp. Neurol. 82 : 129 - 143 (1945)
- BARGMAN, W.
31 - Ueber die neurosekretorische Verknüpfung von
hypothalamus und neurohypophyse.
Ztschr. Zellforsch. u. mih. Anat. 34 : 610-
634 (1949).
- 32 - SCHARRER, E. and SCHARRER, B.
In Rec. Prog. Hormone Research.
10 : 183 (1954).
- 33 - BARGMAN, W., and SCHARRER, E.
Am. Sc. 29 : 255 (1951).
- 34 - LEVEQUE, T.F., and SCHARRER, E.
Pituicytes and the origine of the antidimetic
hormone.
Endocrinology 52 : 436 (1953).
- 35 - HILD, W. et ZETTLER, G.
Experimenteller Beweis für die entsehung der
sog. hypophysenhinterlappenwirkstoffe in hypo-
thalamus.
Pflüger's Arch. ges. Physiol. 257 : 169 (1953)

- 36 - GAUNT, R. LLOYD, C.W., and CHART, J.J.
The adrenal-neurohypophysial Interrelationship.
Eighth symposium of the colston research So-
ciety (Bristol). April 1956.
- 37 - HAMBURGER, J. et MATHE, G.
Métabolisme de l'eau. XVIII : 207.
Flammarion 1952.
- 38 - ROBINSON, F.J., POWER, M.H. and KEPLER, E.J.
Two new procedures to assist in the recognition
and exclusion of addison's disease : A Preli-
minary Report. Proc. staff Meet., Mayo Clin.
16 : 577, 1941.
- 39 - KOURILSKY, R.
Le diabète insipide humain.
Ann. Med., 1947, 48 : 288.
- 40 - KOURILSKY, R. et FOURNIER, E.
Etude physiopathologique du diabète insipide
humain : la forme polyurique.
Ann. Med. 1948, 49 : 135.
- 41 - BROWN, W.E., Jr. and RYNEARSON, E.H.
A procedure for the diagnosis of diabetes
Insipidus.
Proc. Staff Meet, Mayo Clin. 19 : 67 (1944).
- 42 - ADOLPH, E. F.
Physiology of Man in the Desert.
Interscience publishers, New York (1947).
- 43 - STEVENSON, J.A.F., WELT, L.G. and ORLOFF, J.
Abnormalities of water and electrolyte meta-
bolism in rats with hypothalamic lesion.
Ann. J. Physiol. 161, 35 (1950).
- 44 - SMITH, H.W.
Principles of renal physiology
Section XIII, page 124-125.
Oxford University Press (1956) - New York.
- 45 - CHAIMERS, T.M., LEWIS, A.A.G.
Stimulation of the supra-optico hypophysial
system in Man clin. Sc. 10 : 127 (1951).

- 46 - CHALMERS, T.M., LEWIS, A.A.G., PAWAN, G.L.S.
Journal of Physiol. 112 - 238 (1951).
The Effects of Past-pituitary Extracts on the
renal excretion of Na and chloride in man.
- 47 - LAMPORT, H.
The effects of Renal Resistance to blood flow
of renin, Angiotensin, pitressin, hypertensin
and toxemia.
J. Clin. Int. 21 : 685-696 (1942).
- 48 - CARTER, A.C. and ROBBINS, J.
The use of hypertonic saline infusion in the
differential diagnosis of diabetes insipidus and
psychogenic polydipsia.
J. clin. endocrinol. 7 : 753 (1947).
- 49 - HICKEY, R. and HARE, K.
The renal excretion of chloride and water in
diabetes insipidus.
J. clin. investigation 23 : 768 (1944).
- 50 - VERNEY, E.B.
Absorption and Excretion of water.
Lancet 2 : 739 et 781 (1946).
- 51 - SMITH, H.W.
The kidney : structure and function in Health
and disease.
Oxford university press.
New-York (1951).
- 52 - WESSON, L.G., Jr, and ANSLOW, W.P., Jr.
Effect of osmotic and mercurial diuresis on
simultaneous water diuresis.
Ann. J. physiol. 170 : 255 (1952).
- 53 - ZAK, G.A., BRUN, C., SMITH, H.W.
The mechanism of formation of osmotically con-
centrated urine during the Antidiuretic state.
J. clin. investigation, 33 : 1064 (1954).
- 54 - BURN, J., TRUELOVE, L.H. et BURN, I.
The antidiuretic Action of Nicotine .
British med. J. I, 403 (1945).
- 55 - DALE, H.H.
The action of certain Esters of choline and their
Relation to Muscarine.
J. of Pharmacology 6 : 147 (1914).

- 56 - TAILOR, N.B.G. et WALKER, J.M.
Antidiuretic substance in human urine after smoking.
Proc. of the Physiol. Soc. 20 May 1950
in J. of Physiol. 112-17 P (1951).
- 57 - EGGLETON, M.G.
The effect of nicotine on the diuresis induced by ethyl alcohol.
J. phys. 108 : 482 (1949).
- 58 - CATES, E. and GARROD, O.
The effect of nicotine on urinary flow in Diabetes insipidus.
Clin. Sc. 10 : 145 (1951).
- 59 - DINGMAN, J.F.
Communication personnelle.
- 60 - BURN, G.P., SINGH GREWAL, R.
The antidiuretic response to and excretion of pituitary (Post. Lobe) extract in man, with reference to the action of nicotine.
British J. pharmacology 6 : 471 (1951).
- 61 - HOLLANDER, W. Jr, FRANKLIN WILLIAMS, T.
A comparison of the water diuresis produced by oral and by intravenous water loading in normal human subjects.
The journal of Labor. and clin. Med. 49, 182-189 (1957).
- 62 - PICKFORD MARY.
Antidiuretic substances.
Pharmacological Reviews 4 : 254 - 283 (1952).
- 63 - WALKER, J.M.
The effect of smoking on water diuresis in Man.
Quartely J. of Medicine (1949) 18 : 51.
- 64 - MIRSKY, I.A., STEIM, M., PAULISCH, G.
In endocrinology, 55 : 28, 1954.
cité par STEIN MARVIN and I. ARTHUR MIRSKY.
The relation between Anterior et posterior Hypophysis and the hypothalamus in response to stress.
In hypothalamic - Hypophysial Interrelationships (1955).
IIIème symp. Houston Neurol. Society. Ch. C. THOMAS (1956).

- 65 - C.D. WEST et R.M. KEILLER.
Effect of pentobarbital and chloralose anesthesia on renal function during solute diuresis in the dog.
The Amer. J. of Physiol. 189 : 167 (1955).
- 66 - FISCHER, C., INGRAM, W.R. et RANSON, S.W.
Relation of hypothalamico - Hypophyseal system to diabetes insipidus.
Arch. Neurol. et Psychiat. 34 : 124 (1935).
- 67 - LIPSETT, M.B. et PEARSON, O.H.
Further studies of diabetes insipidus following hypophysectomy in man.
The J. of Lab. and clin. Med. 49 : 190-199 (1957).
- 68 - LIPSETT, M.B., MACLEAN, J.P. et WEST, C.D., LI M.C., et PEARSON, O.H.
An Analysis of the polyuria induced by hypophysectomy in Man.
The J. of Clin. Endocr. and Metab. 16 : 183-195 (1956).
- 69 - DINGMAN, J.F.
Selective failure of osmoreceptor function as a cause of diabetes insipidus.
Fed. Proc. 13 : 36 (March 1954). Part. I.
- 70 - SPURR, C.L., STRIBLING, S.H.
Hypothalamic-Hypophysial Dysfunction in Man : Laboratory and clinical Assessment.
Symposium IIIème Meeting of the Houston Neurological Society (1955) Charles C. THOMAS 1956.
- 71 - DINGMAN, J.F., JESSIMAN, A.G., DESPOINTES, R.H., HAMMOND, W.G., MATSON, D.D., EMERSON, K. Jr., MOORE, E.D.
Mechanisms of Polyuria in hypophysectomized Man.
J. Clin. End and Metab. Juillet 1957.
- 72 - GAUNT, R., BIRNIE, J.H., EVERSOLE, W.J.
Adrenal Cortex and Water Metabolism.
Physiol. Rev. 29 : 281, 1949.
- 73 - DINGMAN, J.F. et THORN, G.W.
Cortisone inhibition of A.D.H. secretion from the neurohypophysis.
J. Clin. Endocr. Metab. 15 : 871-2 (1955).

- 74 - DINGMAN, J.F. and DESPOINTES, R.H.
Hypothalamic Action of Adrenal Steroids
J. clin. Endocr. and Metab. 16 : 936-7 (1956)
Abstract, un publishe work - Cité par GAUNT
(voir référence n° 36).
- 75 - DINGMAN, J.F. and DESPOINTES, R.H.
Adrenal steroid and water Metabolism
J. Clin. Invest. June 1957.
- 76 - J. DECOURT, E. BERNARD-WEIL et J.L. de GENNES.
La Part des Cortico-Surrénales au cours du
Diabète Insipide et de son traitement par
l'extrait Post-Hypophysaire.
Annales d'Endocrinologie - tome 78 - N° 4 -
Juillet-Août 1957 - p. 544.
- 77 - J. DECOURT, E. BERNARD-WEIL et J.P. MICHARD.
Sur le Diabète insipide associé à une in-
suffisance Anté-hypophysaire. Action de la
Cortisone sur la soif, la polyurie et l'é-
quilibre Hydroélectrique.
Annales d'Endocrinologie - tome 78 - N° 4 -
Mai-Juin 1957 - p. 386.
- 78 - J. DECOURT, E. BERNARD-WEIL, E. BEAULIEU.
Syndromes polyuro-polydipsiques présentant
certains critères considérés comme carac-
téristiques des Diabètes insipides vrais.
Guérison par une méthode de Conditionnement.
Bull. Soc. Med. Hôpitaux de Paris -
N° 19 et 20 - page 722 (1954).
-

